

# 신장이식 1개월 이후 Advagraf<sup>®</sup> (Extended Release Tacrolimus)와 Prograf<sup>®</sup> (Tacrolimus)의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 공개, 평행, 다기관 임상시험: 중간 연구 보고

아주대학교 의과대학 외과학교실<sup>1</sup>, 연세대학교 의과대학 외과학교실<sup>2</sup>, 울산대학교 의과대학 신장내과학교실<sup>3</sup>, 외과학교실<sup>4</sup>

이종훈<sup>1</sup> · 허규하<sup>2</sup> · 이종수<sup>3</sup> · 오창권<sup>1</sup> · 조홍래<sup>4</sup> · 김유선<sup>2</sup>

## Multicenter Clinical Investigation for the Safety and Efficacy of Advagraf<sup>®</sup> (Extended Release Tacrolimus) versus Prograf<sup>®</sup> (Tacrolimus) in *De Novo* Kidney Recipients after 1 Month of Transplantation: Preliminary Results

Jong Hoon Lee, M.D.<sup>1</sup>, Kyu Ha Huh, M.D.<sup>2</sup>, Jong Soo Lee, M.D.<sup>3</sup>, Chang-Kwon Oh, M.D.<sup>1</sup>, Hong Rae Cho, M.D.<sup>4</sup> and Yu Seun Kim, M.D.<sup>2</sup>

Department of Surgery, Ajou University School of Medicine<sup>1</sup>, Suwon, Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Departments of Nephrology<sup>3</sup>, Surgery<sup>4</sup>, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

**Background:** Compliance from kidney transplant recipients might improve with less frequent doses of immunosuppressant drugs. We describe the development of an extended-release formulation of tacrolimus that enables taking the drug just once a day, instead of the current twice a day tacrolimus formulation.

**Methods:** We performed a prospective, open-label, 1:1 randomized, and multicenter study. Patients received Prograf<sup>®</sup> (Astellas Inc.) twice a day for 1 month post-transplantation. The patients of the investigational group converted to a dose of Advagraf<sup>®</sup> (Astellas Inc.) given once a day. We evaluated the efficacy, safety, and patient satisfaction of both groups.

**Results:** Within 5 months after conversion to Advagraf, the incidence of biopsy-confirmed acute rejection was 0%, while patient and graft survival was 100%. We could not find differences of the patients' estimated glomerular filtration rate (eGFR) between the Prograf and Advagraf treated groups 1~6 months post-transplantation. The safety profile and satisfaction profiles (immunosuppressant therapy barrier scale) were also equivalent between the treated groups.

**Conclusions:** The preliminary results of this study support the safety, efficacy, and patient satisfaction from a single daily formulation of tacrolimus (Advagraf<sup>®</sup>).

**Key Words:** Kidney transplantation, Immunosuppression, Extended-release tacrolimus, Kidney graft function, Rejection  
**중심 단어:** 신장이식, 면역억제, 아드바그라프, 이식신기능, 거부반응

### 서 론

역사적으로 이식 후 환자의 생존율 및 이식 장기의 생존율은 면역억제제의 발달과 밀접한 연관이 있다. 현재까지 신장이식 후 가장 보편적으로 사용되어온 면역억제제로 calcineurin 억제제(calcineurin inhibitors) 계통의 약제인 tacrolimus는 cyclosporine에 비하여 일반적으로 적은 용량 및 혈중 농도로 면역억제 효과를 나타낸다고 알려져 있다. Tacrolimus는 1984년도 *Streptomyces tsukubaensis* 곰팡이 균주에서 추출한 macrolide계열의 편

책임저자 : 김유선, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-749  
Tel: 02-2228-2115, Fax: 02-313-8289  
E-mail: YUKIM@yuhs.ac

접수일 : 2012년 6월 4일, 심사일 : 2012년 10월 9일  
게재승인일 : 2012년 10월 11일

본 연구는 한국 아스텔라스의 연구비에 의하여 이루어졌으며, 2012년 2월 3일 제4차 대한이식학회 윈터심포지움에서 중간 연구 결과가 발표되었음.

억제제로 세포성 면역체계를 선택적으로 억제하며, helper T 세포의 세포질내 FK506 결합 단백질(FK506 binding protein)과 결합하여 calcineurin의 인화과정(phosphatase activity)을 억제함으로써 인터루킨-2 (interleukin-2, IL-2) 전사(transcription)를 억제한다. 최근 현재까지 사용되어 온 calcineurin 억제제 중 tacrolimus 제제를 개선하여 하루 1회 복용으로 적절한 혈중 농도를 유지할 수 있도록 고안된 extended release tacrolimus (Advagraf, MR4, Astellas Inc., Seoul, Korea)가 새로이 도입되어 환자의 면역억제제에 대한 복약 순응도(compliance)를 개선시킬 수 있게 되었다(1-3).

신장이식 후 장기 이식신 생존에 가장 영향을 미치는 주요 원인으로서는 만성 이식신병증(chronic allograft nephropathy), 심혈관 또는 감염성 질환에 따른 사망, 면역억제제 복약 비순응(non-compliance)으로 인한 이식신 기능 소실 등이 있다(4). 신장이식 후 장기 이식신 생존을 향상하기 위하여 환자의 장기 생존을 위한 건강 관리 및 만성 이식신병증 예방을 위한 다양한 노력, 복약 순응도를 향상하기 위한 약제 개발이 필요하다(5). 신장이식 후 이식신 기능을 유지하기 위하여 면역억제제 복용이 필수적이며, 전자 장치를 이용한 복약 순응도 연구에 의하면 약 26.6% 환자가 처방된 약의 80% 이하를 복용하고 있으며, 약제의 복용 횟수에 따라 순응도에 차이가 있어 복용 횟수를 줄여 복약 순응도를 향상시킬 수 있다(6). 이식신 기능 소실과 복약 순응도와 연관성의 빈도는 연구 방법에 따라 차이가 있으나, 이식신 기능 소실의 14~65%가 복약 순응도와 연관 있다고 보고되었다(7). 복약 순응도의 직접적 요인은 아직 밝혀진 바가 없으며, 이식 수술 전 심리 정신 평가가 개인마다 필요하다(8). 특히 자신의 건강을 책임지기에 어린 나이의 청소년 환자에게는 복약 비순응이 뇌사자 신장 이식 후 45.5%에서 확인된 보고가 있다(9). 신장이식 후 면역억제제에 대한 비순응은 거부반응의 빈도를 높이며 이식신 기능을 저하시킨다(10). 이식 후 복약 순응도를 확인하는 방법은 직접적인 관찰 또는 간접적인 방법이 있으나 직접적인 관찰은 환자의 사생활과 관련하여 현실적으로 어려움이 있고, 간접적인 방법은 신뢰도가 높지 않다는 단점이 있다(11). 환자의 면역억제제에 대한 주관적인 관념은 면역억제제의 복약 순응도에 영향을 미치며, 환자가 작성하는 설문(immunosuppressant therapy barrier scale, ITBS)을 통하여 간접적으로 평가할 수 있다(12).

신장이식 후 이식 신장의 기능 및 생존율을 향상하기 위하여, 환자의 면역 억제 순응도가 유지되어야 하며, 이를 위하여는 약제의 복용 횟수를 줄이고 부작용을 최소

화하려는 노력이 필요하다. 본 연구의 이론적 가설은 다음과 같이 요약할 수 있다. 1) Advagraf (extended release tacrolimus)는 하루 1회 복용하는 새로운 제형의 tacrolimus 제제이며 기존의 하루 2회 복용하는 Prograf (tacrolimus, Astellas Inc.)에 비하여, 유효성(급성 거부반응 예방) 및 안전성에 측면에 통계학적으로 열등하지 않다. 2) Advagraf (extended release tacrolimus)는 약제 복용에 편리하여 피험자의 면역억제제 복약 장애 지표(ITBS)에 유의한 차이가 있다. 3) Advagraf (extended release tacrolimus)는 하루 1회 복용하더라도 약제의 적절한 기저치 혈중 농도(blood trough level of tacrolimus)를 유지할 수 있으며, 하루 필요 투여 용량이 기존의 Prograf® (tacrolimus)에 비하여 통계학적으로 높지 않다.

본 연구의 목적은 이러한 가설을 바탕으로 본 임상연구는 신장이식을 받은 후 1개월 이상 경과한 환자에서 Advagraf® (extended release tacrolimus) 및 steroid, mycophenolate mofetil (MMF) 조합의 면역억제 요법(시험군)과 Prograf® (tacrolimus) 및 steroid, MMF 조합의 면역억제 요법(대조군)을 비교하여 Advagraf® (extended release tacrolimus)의 유효성 및 안전성, 복약 순응도를 평가하여, 추후 임상 적용의 계기를 마련하기 위함이다.

## 대상 및 방법

### 1) 연구 대상 및 계획

본 임상연구는 다기관 공개, 라벨, 평행, 비교 설계 연구로 3개의 기관에서 50명의 신장이식 수술 예정 환자가 본 임상연구에 참여하도록 계획되었다. 본 임상연구는 신장이식 후 1개월 시점에서 Advagraf® (extended release tacrolimus) 및 steroid, MMF 조합의 면역억제 요법(시험군)과 Prograf® (tacrolimus) 및 steroid, MMF 조합의 면역억제 요법(대조군) 피험자를 대상으로 유효성 및 안전성, 복약장내 지표를 비교하는 다기관, 무작위 배정, 공개, 2개군, 평행 임상연구이다. 유효성 및 안전성 변수는 마지막 피험자가 6개월째 방문 후 취합하여 분석하였다. 본 임상연구에 참여하는 3개의 연구기관 내 Institutional Review Board (IRB)의 승인 후 연구가 진행되었다.

말기 신부전 환자 중 20세 이상 65세 이하의 남성 또는 여성으로 신장이식 수술을 받은 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들의 공여자의 조건으로는 15세 이상 60세 이하의 뇌사 사체(deceased/cadaveric donor) 및 비혈연간 또는 혈연간 생체 기증자로부터 신장을 공여 받

아 이식 받은 경우로 정하였다. 또한 임상연구 참여에 동의할 수 있는 능력과 의지가 있고 연구 동의서에 적절한 절차에 따라 서명하였으며, 연구 계획대로 방문하여 임상 연구에 참여할 수 있는 환자를 대상으로 하였다. 신장 이외 복합 장기 또는 2개의 신장을 이식 받을 예정이거나, 또는 이전에 신장이식 또는 기타 장기 이식을 받은 환자, 심장이 정지된 공여자(non-heart beating cadaveric donor/organ donor after cardiac death)로부터 신장을 이식 받을 수혜자, ABO혈액형 불일치 기증자의 신장이나 림프구 교차시험(lymphocyte cross-match) 양성 공여자의 신장을 이식 받을 환자, 신장 외 고형 장기(extra-renal solid organ) 이식 또는 골수줄기세포(bone marrow or stem cell)를 이식 받거나 받을 환자, 최근 5년 이내 암 진단을 받은 적이 있는 환자(치료 완료된 편평상피세포암 또는 기저세포암 등의 피부암 제외)나, 후천성 면역 결핍증, B형 간염 표면항원 또는 C형 간염 항체검사 결과가 양성인 공여자로부터 신장을 이식 받거나 수여자가 양성인 경우, 임상연구에 사용되는 의약품이나 유사한 화학 구조(예: tacrolimus, macrolide 등)를 갖는 의약품에 대해 급성(최근 4주 이내의) 혹은 만성적인 치료를 요하는 심한 과민성의 기왕력이 있는 경우, 연구 등록 전 30일 이내에 다른 임상연구 약물을 투여 받은 환자, 임신을 계획 중인 가임 여성, 임신한 그리고/또는 수유 중인 여성, 효과적인 피임법을 사용할 의도가 없는 여성, 조절되지 않은 질환을 가지고 있거나 지속적인 치료가 필요한 의학적 상태, 최근 6개월 내에 알코올 또는 약제 중독의 기왕력이 있는 환자 등은 연구 대상에서 제외되었다. 또한 스크리닝 방문 시 간기능 이상(aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, 알칼라인포스파타제, 총 빌리루빈 수치 중 하나 이상이 정상 범주보다 3배 이상 증가한 경우), 일반 혈액검사상 절대 호중구 수치가  $<1,500/mm^3$ 이거나 백혈구 수치가  $<2,500/mm^3$ , 또는 혈소판 수치가  $<100,000/mm^3$ 인 경우도 연구 대상에서 제외하였다.

본 임상시험에서 동의서 작성 후 연구에 등록된 모든 피험자는 스크리닝/베이스라인 방문 후 임상시험에 적합한 대상으로 등록되면 신장이식 전 무작위 배정코드를 사용하여 1:1의 할당 비로 각 군(시험군 또는 대조군)에 배정하였다. 무작위 배정 코드는 R 2.7.1 프로그램을 이용하여 블록의 크기 또한 무작위하게 부여한 블록 배정을 이용하여 구성하였다. 각 연구 기관에서는 연구 기관별 피험자의 번호를 이용하여 무작위 배정된 코드에 근거하여 시험군과 대조군을 배정하였다.

## 2) 임상연구 대상자 수 산정

시험군과 비교군 간의 치료된 조직 검사 확진 급성 거부 반응 발생, 이식편 소실, 사망 또는 추적 조사 실패의 종합 평가변수에 대해 시험군이 비교군보다 비열등성을 평가하기 위하여 계획되었으며, 종합 평가변수로 유효성 평가변수(primary endpoint)를 구성하였기에, 제 1종 오류를 조정하였으며( $\alpha = 0.05/3 = 0.017$ ), 검정력은 80% ( $\beta = 0.2$ ), 탈락률을 10%로 고려하였다. 문헌에 근거하여 비교군의 유효성 실패율은 15.1%, 시험군의 유효성 실패율은 14.0%, 두 군간의 유효성 실패율에 임상적으로 차이가 없다고 인정하는 최대 허용한계는 25%로 설정하여 최종 유효성 평가 피험자 수는 각 군당 25명으로 산출되었다(13).

## 3) 임상연구 기간의 정의 및 활동

스크리닝은 피험자가 임상연구에 동의한 시점부터 최종적으로 연구의 피험자 선정 제외 기준 확인이 완료되어 신장이식 수술 시행 직후까지로 정의하였다. 임상연구 계획서와 관련된 모든 과정은 피험자가 동의서에 서명한 이후에만 진행하였다. 스크리닝 시 필요한 검사는 신장이식 수술일로부터 가장 최근 결과를 적용하였다. 스크리닝 시 수집할 환자의 정보 및 실험실 검사로는 피험자 동의서, 선정/제외 기준, 수혜자 배경 정보, 공여자 배경 정보, 과거력 정보, 활력 징후, 이학적 검사, 병용 약물 투여 기록, 임신검사, 혈액학검사, 혈액화학검사, 당화혈색소(HbA1c), 소변검사, 심전도, 단순 흉부 영상 등이었다.

방문 1, 2, 3, 4는 각각 피험자가 신장이식 수술을 시행 받고 30일±3일째, 60일±7일째, 120일±7일째, 180일±10일째 방문 일자로 정의하였다. 연구자는 스크리닝 방문 후 결정된 무작위 배정군에 따라 피험자의 면역억제 요법을 처방하고 복약 지도하였다. 각 방문 시마다 스크리닝 시와 마찬가지로 활력 징후, 이학적 검사, 병용 약물 투여 기록, 혈액학검사, 혈액화학검사, 당화혈색소, 소변검사 등의 항목을 조사하였으며, 면역억제제들의 투여기록, tacrolimus 기저치 혈중 농도, 이식편 거부반응, 신생검 기록, (중대한) 이상반응, 이식 후 투석, 이식편 소실 등의 사항을 조사하여 증례 기록서에 기록하였다. 방문 4에는 이에 추가로 피험자로부터 24시간 소변을 채취하여 creatinine 배출량 및 creatinine clearance, protein 배출량을 측정하였다. 당시 24시간 단백뇨가 500 mg/day 이상이거나, 혈중 creatinine 2.0 mg/dL 이상, creatinine clearance 40 mL/min/1.75 body surface area

이하인 경우에는 24시간 소변 채취 후 30일 이내에 이식 신장 생검을 시행하도록 하였다. 연구의 종료는 방문 4로 하였다.

**4) 면역억제 요법**

이식 수술 전 1일에서 이식 수술 후 1개월(30일) 사이에는 시험군 및 대조군 환자 모두에서 tacrolimus (Prograf®)를 이식 수술 전 초기 경구 용량 0.05~0.1 mg/kg 하루 두 번 복용으로 시작하였으며, 혈중 농도(C0, trough blood level) 도달 목표를 5~15 ng/mL로 하여 용량 조절하여, 혈중 농도를 피험자의 방문 1 시점까지 유지하였다. MMF 시험군 및 대조군에서 용량 변경 없이 연구 종료 시까지 유지하였으며, 체중이 50 kg 미만인 경우 1,000 mg/day, 체중이 50 kg 이상 80 kg 미만인 경우 1,500 mg/day, 체중이 80 kg 이상인 경우 2,000 mg/day의 용량으로 수술 후 2일째부터 복용토록 하였으며, 검사실 수치 등을 고려하여 연구자 판단에 따라 1,000~2,000 mg/day 범위에서 용량 조절할 수 있도록 하였다. Steroids는 수술 당일 methylprednisolone 500 mg, 수술 후 1일째 250 mg, 이후 연구 기관의 표준 치료 방침에 따라 감량하며, prednisolone 당량으로 1일 최소 5 mg 이상 유지하였다(prednisone 5 mg을 기준으로 조절하며 methylprednisone 4 mg, prednisolone 5 mg, deflazacort 6 mg은 동일 용량으로 사용할 수 있도록 하였다). Basiliximab (Simulect®, Novartis Korea, Seoul, Korea)는 이식 당일 수술 직전에 20 mg 정주 점적 투여하며, 이식 수술 4일째에 20 mg 재차 정주 점적 투여하였다.

이식 후 1개월 시점에 시험군에서 tacrolimus (Prograf®)의 1일 용량을 기준으로 1:1 extended release tacrolimus (Advagraf®)를 하루 1회 오전에 투여하고, 기존의 tacrolimus (Prograf®)를 중단하였다. 기저치 혈중 농도(C0: trough blood level) 도달 목표를 3~12 ng/mL하여 연구 종료 시까지 유지하였다. 대조군에서는 연구 기간 동안 tacrolimus (Prograf®)를 유지하였으며, 기저치 혈중 농도(C0: trough blood level) 도달 목표를 3~12 ng/mL로 유지하였다.

**5) 통계분석**

모든 통계분석은 SPSS for Windows ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 모든 통계수치는 평균값±표준편차 혹은 빈도수를 표기하였으며, 비교군 간의 평균값 혹은 빈도비교는 Student's t-test 혹은 chi-square test로 유의수준 P<0.05로 검증하였다.

**결 과**

**1) 연구 진행**

본 연구는 2010년 4월 각 연구 기관의 임상연구심사위원회(IRB)에 연구 승인을 득한 후 시작되었으며, 2010년 4월에 첫 피험자가 등록한 후 2011년 11월 28일 현재 3개 연구 기관에서 59명의 피험자가 연구 등록되었다. 연구 등록된 59명의 피험자 중 55명(시험군 27명, 대조군 28명)이 이식 수술 후 1개월 이상 경과하였으며, 52명(시험군 26명, 대조군 26명)이 2개월 이상, 49명(시험군 25명, 대조군 24명)이 4개월 이상, 41명(시험군 20명, 대조군 21명)이 6개월의 관찰 기간이 경과하였다. 향후 2011년 12월까지 피험자 모집이 계속될 예정이며, 마지막 피험자의 연구 등록 후 6개월의 관찰 기간이 경과된 2012년 6월에 연구가 종결되어 연구 결과 분석될 예정이다.

본 연구의 중간 결과는 2011년 11월 28일 현재까지 연구 등록이 완료된 45명 중 중도 탈락된 4명을 제외한 41명의 피험자를 대상으로 취합된 정보를 토대로 분석되었다.

**2) 대상 피험자 특성**

41명의 피험자들 중 시험군 20명 대조군 21명의 수혜자 성별, 기증자 성별, 수혜자 나이, 기증자 나이, 및 기증자 종류, 수혜자의 말기 신부전의 원인 및 체격 조건(키, 몸무게)에 있어 각 군 간의 분포 차이가 Table 1에 제시되었다. 수혜자 연령은 시험군의 평균 연령이 42.7±11.0세로 대조군의 평균 연령 49.0±8.5세에 비하여 유의하게

**Table 1. Demographic characteristics**

Characteristic	Advagraf group (n=20)	Prograf group (n=21)	Pvalue
Recipient M:F, n (%)	11:9 (55.0:45.0)	12:9 (57.9:42.9)	0.8901
Donor M:F, n (%)	8:12 (40.0:60.0)	10:11 (47.6:52.4)	0.6232
Recipient age (yr)	42.7±11.1	49.0±8.5	0.0474
Donor age (yr)	43.60±11.12	42.29±9.20	0.6817
Donor characteristics, n (%)			
Living-related donor	9 (45.00)	6 (28.57)	0.4860
Living-unrelated donor	2 (10.00)	4 (19.05)	
Deceased	9 (45.00)	11 (52.38)	
Cause of ESRD, n (%)			
Diabetes	5 (25.0)	4 (19.0)	0.8184
Hypertension	4 (20.0)	6 (28.6)	
Glomerular disease	3 (15.0)	2 (9.5)	
Unknown	8 (40.0)	9 (42.9)	

Abbreviation: ESRD, end stage renal disease.

낮았으며( $P=0.047$ ), 기타의 특성에 대하여 두 군 간의 분포 차이는 유의하지 않았다( $P>0.05$ ).

### 3) 환자 생존율 및 이식편 생존율

연구 등록이 완료된 41명 중 2011년 12월 21일까지 피험자는 연구 관찰 기간 6개월 동안 모두 생존하였고(환자 생존율 100%), 이식신 기능이 유지되었다(이식신 생존율 100%).

### 4) 거부반응 발생 빈도

조직생검으로 확인된 급성 거부반응은 Advagraf® 시험군에서는 발생하지 않았으며, Prograf® 대조군에서는 1개월 및 3개월에 각 1건이 발생되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P>0.05$ ).

### 5) 이식 신장 기능

평균 estimated glomerular filtration rate (eGFR; calculated by modification of diet in renal disease equation)는 이식 수술 1개월 후 시험군에서  $34.07 \pm 7.77$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 대조군에서  $35.22 \pm 5.35$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>이었으며, 2개월 후 시험군에서  $35.21 \pm 6.82$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 대조군에서  $36.65 \pm 5.42$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 4개월 후 시험군에서  $35.49 \pm 6.46$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 대조군에서  $37.28 \pm 5.67$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 6개월 후 시험군에서  $35.07 \pm 6.81$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 대조군에서  $37.46 \pm 5.80$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

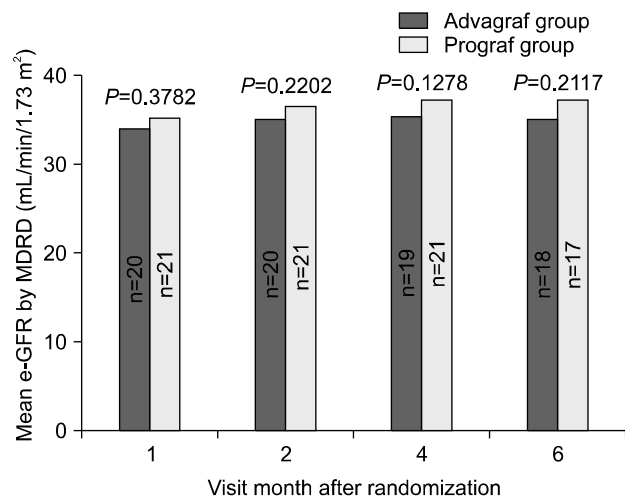


Fig. 1. Mean epidermal growth factor receptor (eGFR) by modification of diet in renal disease (MDRD).

### 6) 약제 투여 용량 및 tacrolimus 약물 농도 비교

대상 피험자 중 두 군 간 1일 tacrolimus 투여 용량의 평균은 시험군에서  $3.95 \pm 4.05$  mg/day이며 대조군에서  $2.27 \pm 2.04$  mg/day로 통계학적 유의성은 없었으며( $P=0.098$ ), 약제의 기저치 혈중 농도의 평균은 시험군에서  $6.44 \pm 2.15$  ng/mL이며 대조군에서  $7.54 \pm 2.99$  ng/mL로 통계적 유의성이 없었다( $P=0.187$ ).

### 7) 부작용 발생 빈도

이식 수술 후 1개월 후 발생한 계통적 이상반응은 위장관계 이상반응이 18건(36%)으로 가장 많았으며, 대사 및 영양질환 12건(24%), 호흡기계 질환 11건(22%), 요로계 질환 10건(20%) 순으로 발생하였으며, 각 계통별 이상반응 빈도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다( $P>0.05$ ). 이상반응 중 가장 많이 발생한 위장관계 이상반응은 시험군에서 12건(24%), 대조군 6건(12%)이 발생하였으나, 발생한 피험자 수는 시험군 8명, 대조군 6명으로 두 군 간에 차이는 없었다( $P=0.5204$ ). 호흡기계 질환은 시험군에서 3건(6%), 대조군 8건(16%)이 발생하였으나, 발생한 피험자 수는 시험군에서 3명, 대조군에서 7명으로 두 군 간에 차이는 없었다( $P=0.2772$ ) (Table 2).

이식 수술 1개월 후 이상반응은 시험군에서 50건, 대조군에서 56건이 발생하였고 이상반응으로 인한 약제의 중단은 없었으며, 중대한 이상반응은 시험군에서 7건(7

Table 2. Overall tolerability (adverse events) after 1 month post-transplantation

Six-month analysis	Advagraf group (n=20), n (%)	Prograf group (n=21), n (%)	Total (n=41), n (%)
General disorders	1 (2)	5 (10)	6 (5.7)
Cardiovascular disorders	1 (2)	1 (2)	2 (1.9)
Nervous system disorders	3 (6)	4 (8)	7 (6.6)
Gastro-intestinal system disorders	12 (24)	6 (12)	18 (17.0)
Liver and biliary system disorders	1 (2)	6 (12)	7 (6.6)
Metabolic and nutritional disorders	7 (14)	5 (10)	12 (11.3)
Musculo-skeletal system disorders	2 (4)	2 (4)	4 (3.8)
Neoplasm	1 (2)	2 (4)	3 (2.8)
Respiratory system disorders	3 (6)	8 (16)	11 (10.4)
Skin and appendages disorders	3 (6)	3 (6)	6 (5.7)
Urinary system disorders	4 (8)	6 (12)	10 (9.4)
Vision disorders	3 (6)	2 (4)	5 (4.7)
Blood disorders	2 (4)	1 (2)	3 (2.8)
Others	7 (14)	5 (10)	12 (11.3)
Total	50	56	106

명, 35.0%), 대조군에서 5건(4명, 19.05%)이 발생했다. 중대한 이상반응 발생 피험자수는 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.2492$ ).

### 8) 피험자 만족도(복약장애지표, ITBS)

ITBS값의 항목별 비교 시 차이가 나타나는 값은 없었으며, 총 합을 비교해본 결과 시험군  $17.55 \pm 3.32$ , 대조군  $17.95 \pm 4.17$ 로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.7348$ ).

## 고 찰

현재까지 우리나라에서 calcineurin 억제제와 사용되어 온 병용 면역억제제는 스테로이드(corticosteroids) 및 항대사제(anti-metabolites), IL-2 수용체(IL2 receptor, IL2-R)에 직접적으로 작용하는 단일 클론 항체(monoclonal antibodies, IL2-R) 등이 있다. T세포의 증식 및 활성화에 중요한 IL-2 수용체에 직접적으로 작용하는 단일 클론 항체로 basiliximab과 daclizumab이 사용되면서, 항체 제제로 급성 거부반응을 특이적으로 억제하는 요법이 보편화 되고 있다. 가장 보편적으로 사용되는 면역억제 요법으로는 calcineurin 억제제에 steroid 및 MMF 등 항대사제(anti-metabolite drugs)가 보조적으로 사용되며, 추가로 항체 제제가 포함된다. 현재까지 사용되어온 calcineurin 억제제 중 tacrolimus 제제를 개선하여 하루 1회 복용으로 적절한 혈중 농도를 유지할 수 있도록 고안된 extended release tacrolimus (Advagraf®, MR4)가 새로이 도입되어 환자의 면역억제제에 대한 복약 순응도(compliance)를 개선시킬 수 있게 되었다(1-3). Calcineurin 억제제인 tacrolimus는 cyclosporine과 약동학(pharmacokinetics)적으로 차이가 있으며(14), 개인의 특성, 음식(15,16), 약제 복용 시기, 이식 후 시기에 따라 차이가 있어(3), 이식 후 시기적으로 혈중 농도를 측정하여 복용 용량을 조절할 필요가 있다. Tacrolimus는 간 세포의 CYP3A (cytochrome P450 3A5) 효소에 의하여 대사되며, 한국인에서도 효소의 유전적 다양성이 있어 약제의 약동학에 개인 차이가 있으므로(17), 매 환자마다 혈중 농도에 따라 적절한 용량을 결정하여야 한다(18,19). 마찬가지로 extended release tacrolimus (Advagraf®, MR4)에 대하여도 혈중 농도에 따른 용량 조절이 필요하며, 신장이식 후 약제의 혈중 노출 정도(area under curve, AUC<sub>0-24</sub>)를 가장 적절하게 반영하는 혈중 농도는 24시간 간격의 기저치 혈중 농도(trough blood level at 24 hours, C<sub>24</sub>)이며, tacrolimus의 음식에 의한 흡수율 변화 등을 감안하면 1회 아침 복용이 유리하다(20). 신장이식

후 6개월 이상의 안정적인 환자에서 MR tacrolimus는 약제의 동태학에서 기존의 2회 복용 제제에 비하여 AUC<sub>0-24</sub>, C<sub>min</sub> (trough level), C<sub>max</sub> (peak level)에서 90% 신뢰범위(confidence interval)에서 통계학적 차이가 없었다(21).

하루 1회 복용하는 tacrolimus (Advagraf®, MR4, extended release tacrolimus)는 신장이식 수술 후 초기 면역억제제로 뿐만 아니라 전환 면역억제제로서의 효과가 여러 문헌에 보고되었으며, 유럽에서 신장 및 간장 이식 후 거부반응의 예방 및 치료 목적으로 사용되도록 허가 시판되고 있다(22,23).

하루 1회 복용하는 tacrolimus (Advagraf®, MR4, extended release tacrolimus)는 장기 이식 직후 초기부터 사용할 수 있으며, 이식 후 일정 시간이 경과한 이후 전환요법으로도 사용될 수 있다(24). 신장이식에서의 전환요법에 관한 연구도 진행되어 이식신 기능이 안정적인 환자에서 기존의 하루 2회 복용하는 tacrolimus를 1회 복용하는 제제로 전환 이후 2년 환자 생존율 100%, 이식신 생존율 98.5%, 거부반응 발생률 6.0%을 보고하여 기존의 제제보다 우수한 임상 경과를 확인하였다(25). 새로이 신장이식 환자에서 MMF, steroid, basiliximab를 포함하는 면역억제제 조합에서도 Advagraf®는 거부반응 빈도 및 환자 및 이식신 생존율 측면에서 안전성이 확인되었다(26). 본 연구의 이론적 가설에 대하여 본 연구의 중간 결과는 2011년 11월 28일 현재까지 연구 등록이 완료된 45명 중 중도 탈락된 4명을 제외한 41명의 피험자를 대상으로 취합된 임상 정보를 토대로 분석되었으며, 부분적인 피험자로 분석된 중간 결과는 시험군에 있어 Advagraf® 복용 시점(이식 수술 후 1개월) 이후에 유효성(거부반응 빈도, 이식신 기능) 및 안전성(이상반응 및 중대한 이상반응 빈도)에 있어 유의한 차이가 없었다. 면역억제제 복약 장애 지표(ITBS)에 있어 Advagraf® 시험군에서 피험자의 만족도에 차이가 없었으며, 이는 하루 1회 복용하는 Advagraf® 이외에 복용하는 병용 면역억제제인 스테로이드 및 MMF 복용 회수에 변화가 없어 나타난 결과일 가능성이 있다.

## 결 론

이상의 중간 결과를 토대로 연구를 진행하여 모든 피험자에 대한 마지막 방문 평가가 종료된 시점에 전체적인 분석을 보고할 예정이다.

## REFERENCES

- 1) First MR, Fitzsimmons WE. Modified release tacrolimus. *Yonsei Med J* 2004;45:1127-31.
- 2) First MR, Fitzsimmons WE. New drugs to improve transplant outcomes. *Transplantation* 2004;77(9 Suppl): S88-92.
- 3) Regazzi MB, Alessiani M, Rinaldi M. New strategies in immunosuppression. *Transplant Proc* 2005;37:2675-8.
- 4) Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002;62:1848-54.
- 5) Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346: 580-90.
- 6) Weng FL, Israni AK, Joffe MM, Hoy T, Gaughan CA, Newman M, et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1839-48.
- 7) Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004;77:769-76.
- 8) Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant non-compliance? A literature overview. *Transplantation* 2000; 70:711-6.
- 9) Feinstein S, Keich R, Becker-Cohen R, Rinat C, Schwartz SB, Frishberg Y. Is noncompliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? *Pediatrics* 2005;115:969-73.
- 10) Vlamincck H, Maes B, Evers G, Verbeke G, Lerut E, Van Damme B, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:1509-13.
- 11) De Geest S, Vanhaecke J. Methodological issues in transplant compliance research. *Transplant Proc* 1999;31(4A): 81S-3S.
- 12) Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of an immunosuppressant therapy adherence barrier instrument. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:181-8.
- 13) Wente MN, Sauer P, Mehrabi A, Weitz J, Büchler MW, Schmidt J, et al. Review of the clinical experience with a modified release form of tacrolimus [FK506E (MR4)] in transplantation. *Clin Transplant* 2006;20 Suppl 17:80-4.
- 14) Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, De Meyer M, König J, Schepers R, et al. Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem* 2001;47:88-94.
- 15) Kagaya H, Miura M, Satoh S, Inoue K, Saito M, Inoue T, et al. No pharmacokinetic interactions between mycophenolic acid and tacrolimus in renal transplant recipients. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:193-201.
- 16) Neumayer HH. Introducing everolimus (Certican) in organ transplantation: an overview of preclinical and early clinical developments. *Transplantation* 2005;79(9 Suppl): S72-5.
- 17) Rintala JM, Savikko J, Rintala SE, von Willebrand E. FK778 ameliorates post-transplant expression of fibrogenic growth factors and development of chronic rejection changes in rat kidney allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3446-55.
- 18) Baraldo M, Furlanut M. Chronopharmacokinetics of ciclosporin and tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2006;45: 775-88.
- 19) Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose. *J Clin Pharmacol* 2001;41:289-97.
- 20) Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects. *J Clin Pharmacol* 2001;41:176-82.
- 21) Park SI, Felipe CR, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Tedesco-Silva H Jr, Medina-Pestana JO. Circadian and time-dependent variability in tacrolimus pharmacokinetics. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:191-7.
- 22) Choi JH, Lee YJ, Jang SB, Lee JE, Kim KH, Park K. Influence of the CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy Korean subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:185-91.
- 23) Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:623-53.
- 24) Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:660-9.
- 25) Hardinger KL, Park JM, Schnitzler MA, Koch MJ, Miller BW, Brennan DC. Pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients: twice daily versus once daily dosing. *Am J Transplant* 2004;4:621-5.
- 26) Alloway R, Steinberg S, Khalil K, Gourishankar S, Miller J, Norman D, et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 2005;37:867-70.